

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 493/00</b>		<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/58534</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	18. November 1999 (18.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03159		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1999 (07.05.99)		<b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 198 20 599.6 8. Mai 1998 (08.05.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOEFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). LEI- BOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).			
(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).			
(54) Title: EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE			
(54) Bezeichnung: EPITHILONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG			
(57) Abstract			
The invention relates to epothilone derivatives, a method for the production thereof, and to their use for producing medicaments and plant protection products.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln.			

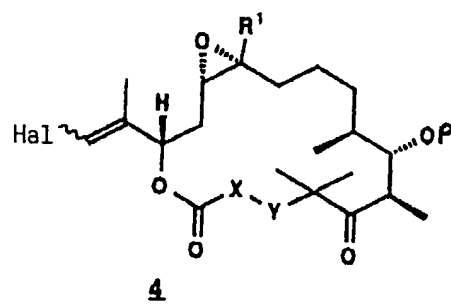
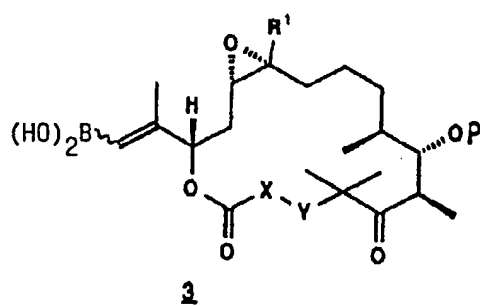
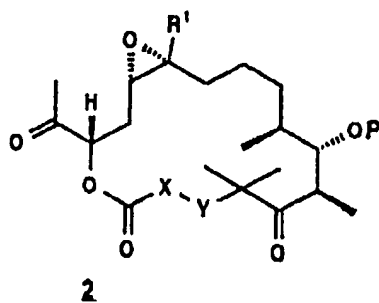
# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

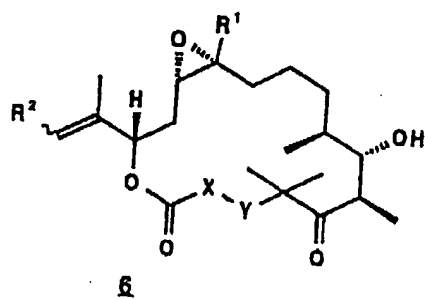
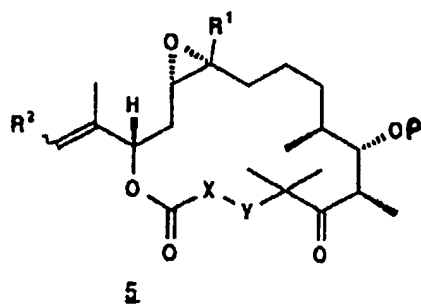
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren  
Verwendung**

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Insbesondere betrifft die Erfindung Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6 sowie deren Verwendung als Arzneimitteln und Pflanzenschutzmittel.





In den vorstehenden Formeln bedeutet:

$R^1$  = ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_8$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe,

$R^2$  = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring) oder eine Vinylgruppe, die durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie  $R^1$  haben, aber von  $R^1$  unabhängig sind, oder

$R^2$  = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend definiert sind. Insbesondere werden bei der Definition von  $R^2$   $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_6$  Alkenyl- und Alkynylgruppen, insbesondere  $C_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und Alkynylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt,

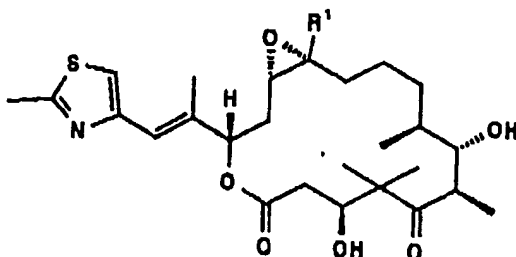
Hal = ein Halogenatom wie Br oder I,

X-Y = eine Gruppe der Formel  $-CH_2CH-OP$  oder  $-CH=CH-$ , und

P = eine Schutzgruppe wie TMS.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1)



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden:

- (i) (a)  $O_3$  in einem Lösungsmittel wie  $CH_2Cl_2$ , und  
(b) reduktive Aufarbeitung, z.B. mit  $Me_2S$ ;
- (ii) (a)  $(CH_3CO)_2O$ ,  $HCO_2H$ ,  $NEt_3$ , DMAP;  
(b) DBU; und  
(c)  $MeOH$ ,  $NH_3$ ; und
- (iii)  $Me_3SiCl$ ,  $NEt_3$ .

Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $HC[B(OR)_2]_3$ , wie Tris(ethylenedioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

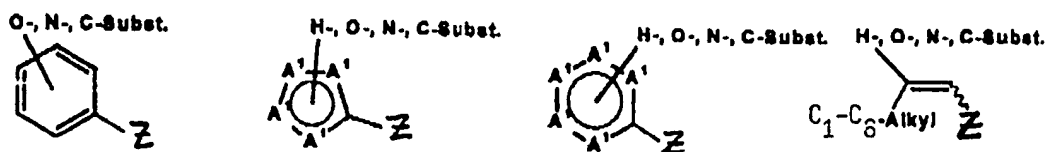
Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine  $C_1-C_4$ -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- $C_1-C_4$ -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminlithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei

tieften Temperaturen wie z.B. bei Temperaturen von weniger als von  $-30^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als  $-50^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens  $-78^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Höfle in *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11219 entnommen werden.

Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris-(ethylendioxyboryl)methan und Butyllithium bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt.

Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbedingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 567.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $\text{R}^2\text{-Z}$  umgesetzt werden, wobei  $\text{R}^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$  sein kann. Insbesondere kann die Gruppe  $\text{R}^2\text{-Z}$  die folgenden Strukturen aufweisen:

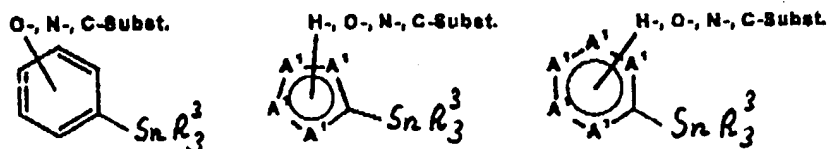


worin  $\text{A}^1$  O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen  $\text{OR}^4$ -,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ -, und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen entsprechen.



Insbesondere werden  $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_6$  Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen, insbesondere  $C_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten „C“ bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen bevorzugt.

Alternativ kann eine Verbindung der Formel (5), dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit  $R^2-SnR^3$ , umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie vorstehend definiert ist und  $R^3$  eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe und besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist. Außerdem kann die Verbindung  $R^2-SnR^3$ , eine der folgenden Strukturen aufweisen:



worin die Reste und Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Erfindungsgemäß kann weiter eine Verbindung der Formel (6), dadurch hergestellt werden, daß von der Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe z.B. mit einer schwachen Säure, wie Zitronensäure oder Verbindungen wie TBAF, Pyridin x HF, entfernt wird. Gegebenenfalls kann dabei als Lösungsmittel ein Alkohol, wie Methanol, eingesetzt werden, wobei die Temperatur vorzugsweise auf Werte von z.B. 40 bis 60 °C, bevorzugt etwa 50 °C, eingestellt wird.

Insgesamt kann die Verbindung der Formel (6) durch die vorstehend beschriebenen Schritte (Epothilon A oder B  $\rightarrow$  (2)  $\rightarrow$  (3)  $\rightarrow$

(4) → (5) → (6) oder Epothilon A oder B → (2) → (3) → (5) → (6)) hergestellt werden.

Weiter werden erfindungsgemäß Arzneimittel offenbart, die mindestens eine der Verbindungen (2), (3), (4), (5) oder (6) und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und Adjuvantien enthalten.

Insbesondere können derartige Verbindungen auch als Cytostatica und für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau eingesetzt werden, wobei sie gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren üblichen Trägern, Adjuvantien und/oder Verdünnungsmitteln verwendet werden.

### Beispiele

#### Synthese der Ketonderivate 2

Detaillierte Beschreibung siehe DE 195 42 986 A1.

#### Synthese der Alkenylboronsäurederivate 3

(s. auch D. Schummer, G. Höfle *Tetrahedron* 1995, 51, 11219)

Typisches Beispiel ( $R^1 = H$ ,  $X-Y = CH_2CHOTMS$ ):

Tris(ethylenedioxyboryl)methan (0,30 g, 1,5 mmol) wurde in  $CH_2Cl_2/THF$  (1:1; 4 ml) gelöst vorgelegt und unter Inertgas auf  $-78^\circ C$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 10 min Butyllithium (1,6 M-Lsg in Hexan; 0,73 ml, 1,2 mmol) zutropft. Nach 2 h wurde Keton 2 (81 mg, 0,15 mmol) in  $CH_2Cl_2/THF$  (1:1; 2 ml) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 17 h lang gerührt. Nach Versetzen mit MeOH (2 ml) wurde die klare Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (Lichro-

prep RP-18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 75 : 25) gereinigt. Es wurden 57 mg (65 %) Alkenylboronsäure 3 als E/Z-Isomerengemisch (6 : 4) erhalten.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 585 (M<sup>+</sup> + H); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): E-Isomer: 1,91 (s, 3H), 5,16 (d, 1H, 10Hz), 5,49 (s, 1H), Z-Isomer; 1,85 (d, 3H, 1,1 Hz), 4,93 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, 9,6 Hz)

#### Synthese der Iodvinylderivate 4

(s. auch N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567)

Typisches Beispiel (R<sup>1</sup> = H, X-Y = CH<sub>2</sub>CHOTMS):

Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21 µmol; E/Z 9:1) in CH<sub>3</sub>CN (150 µl) unter Inertgas und Lichtausschluß mit N-Iodsuccinimid (6,0 mg, 27 µmol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) gereinigt. Es wurden 9 mg (66 %) des Iodvinyl-Derivats 4 als E/Z-Isomerengemisch (9:1) isoliert.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 667 (M<sup>+</sup> + H); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): E-Isomer: 1,82 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,36 (d, 1H, 11 Hz), 6,43 (s, 1H), Z-Isomer: 1,84 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,54 (d, 1H, 10,5 Hz), 6,09 (s, 1H)

**Suzuki-Kupplung der Alkenylboronsäure 3**

(s. auch A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178; A. Torrado, S. Lopez, R. Alvarez, A. R. De Lera *Synthesis*, **1995**, 285)

Typisches Beispiel ( $R^1 = H$ ,  $X-Y = CH_2CHOTMS$ ,  $R^2 = Ph$ ):

Eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21  $\mu$ mol; E/Z 2: 8) und Thalliumethanolat (2M-Lsg in EtOH; 12  $\mu$ l, 24  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ l) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, dann eine Lösung von Phenyliodid (4,0  $\mu$ l, 6,0 mg, 29  $\mu$ mol) und Tetra-kis(triphenylphosphino)palladium (7,1 mg, 6,2  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ l) in 30 min zugetropft und erneut 30 min gerührt. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/Et_2O$  95 : 5) wurde das phenylanaloge Epothilon 5 (10 mg, 79 %, E/Z 2 : 8) als farbloser Feststoff erhalten.

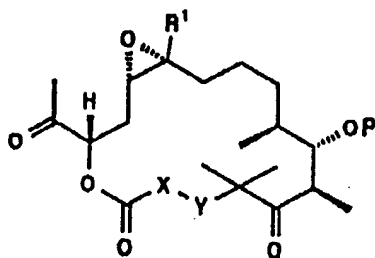
Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 617 ( $M^+ + H$ );  $^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CDCl_3$ ): E-Isomer: 1,87 (d, 3H, 1,4 Hz), 5,35 (d, 1H, 10,7 Hz), 6,54 (s, 1H), Z-Isomer: 1,80 (d, 3H, 1,5 Hz), 5,61 (d, 1H, 10,2 Hz), 6,41 (s, 1H)

**Stille-Kupplung der Iodvinyllderivate 4**

(s. auch K.C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li *Angew. Chem.* **1998**, *110*, (1/2), 89)

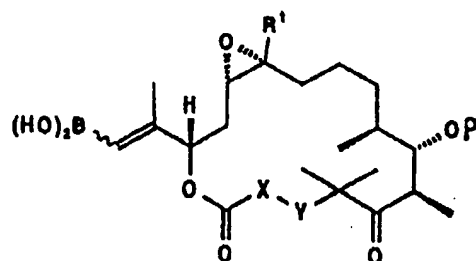
## Patentansprüche

## 1. Epothilonderivat der Formel (2)



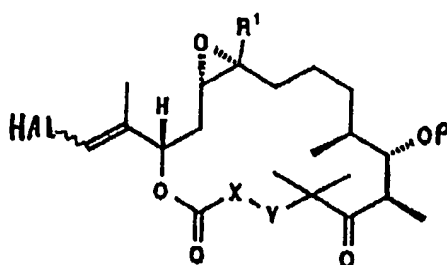
worin  $R^1$  ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_8$ -Alkylgruppe,  
X-Y eine Gruppe der Formel  $-CH_2CH-OP$  oder  $-CH=CH-$ , und  
P eine Schutzgruppe ist.

## 2. Epothilonderivat der Formel (3)



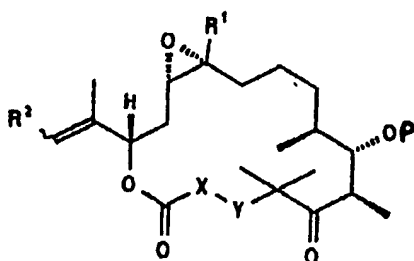
worin die Reste wie in Anspruch 1 definiert sind.

## 3. Epothilonderivat der Formel (4)



worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind, und Hal ein Halogenatom wie Br oder J ist.

## 4. Epothilonderivat der Formel (5)

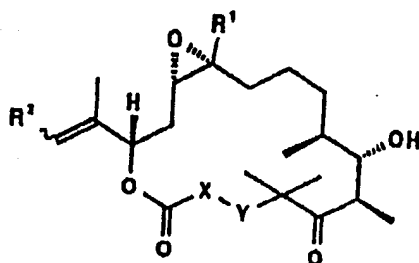


worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind und

$R^2$  ein monocyclischer Aromat oder eine Vinylgruppe ist, die durch Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder

meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, oder ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat ist, der eines oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten aufweisen kann, wobei die Reste  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander wie  $R^1$  in Anspruch 1 definiert sind, aber von  $R^1$  unabhängig sind.

5. Epothilonderivat der Formel (6)



worin die Reste wie in Anspruch 4 definiert sind.

6. Epothilonderivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe ist.

7. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten des monocyclischen Aromaten und/oder Heteroaromaten  $C_{1-6}$ -Alkyl- bzw.  $C_{2-6}$ -Alkenyl bzw.  $C_{2-6}$ -Alkinylgruppen, vorzugsweise  $C_{1-4}$ -Alkyl- bzw.  $C_{2-4}$ -Alkenyl bzw.  $C_{2-4}$ -Alkinylgruppen sind und die Halogenatome Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sind.

8. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Aromat bzw. Heteroaromat 1, 2 oder 3 Substituenten und der Heteroaromat 1, 2 oder mehr und insbesondere 1, 2, 3, oder 4 Heteroatome aufweist.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (3), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $\text{HC}[\text{B}(\text{OR})_2]_3$  umgesetzt wird, wobei die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind und R wie  $\text{R}^1$  definiert aber von  $\text{R}^1$  unabhängig ist.
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (3) mit N-Iod- oder N-Bromsuccinimid umgesetzt wird und die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.
11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (3) durch eine Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $\text{R}^2\text{-Z}$  umgesetzt wird, wobei  $\text{R}^2$  wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$  sein kann.
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine stillen Kupplung mit  $\text{R}^2\text{-SNR}^3$  umgesetzt wird, wobei  $\text{R}^2$  wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und  $\text{R}^3$  eine  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist.
13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch *gekennzeichnet*, daß von einer Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe entfernt wird.
14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch *gekennzeichnet*, daß es die Verfahrensstufen umfaßt, die in den Ansprüchen 9, 10, 11 oder 12 und 13 offenbart sind, wobei die R ste wie in den vorstehenden Ansprüchen definiert sind.



15. Arzneimittel, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.

16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Cytostaticum handelt.

17. Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07F 5/02, C07D 493/04, A61K 31/425, 31/365, A01N 43/90 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/58534</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	18. November 1999 (18.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03159		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1999 (07.05.99)		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 198 20 599.6 8. Mai 1998 (08.05.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOEFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). LEI- BOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).			
(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 13. Januar 2000 (13.01.00)	
(54) Title: EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE			
(54) Bezeichnung: EPITHILONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG			
(57) Abstract  The invention relates to epothilone derivatives, a method for the production thereof, and to their use for producing medicaments and plant protection products.			
(57) Zusammenfassung  Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

International Application No  
PCT/EP 99/03159

**A. CLASSIFICATION F. SUBJECT MATTER**

IPC 6 C07F5/02 C07D493/04 A61K31/425 A61K31/365 A01N43/90  
 //(C07D493/04.313:00.303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F C07D A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
1	...
2	...
3	...
4	...
5	...
6	...
7	...
8	...
9	...
10	...
11	...
12	...
13	...
14	...
15	...
16	...
17	...
18	...
19	...
20	...
21	...
22	...
23	...
24	...
25	...
26	...
27	...
28	...
29	...
30	...
31	...
32	...
33	...
34	...
35	...
36	...
37	...
38	...
39	...
40	...
41	...
42	...
43	...
44	...
45	...
46	...
47	...
48	...
49	...
50	...
51	...
52	...
53	...
54	...
55	...
56	...
57	...
58	...
59	...
60	...
61	...
62	...
63	...
64	...
65	...
66	...
67	...
68	...
69	...
70	...
71	...
72	...
73	...
74	...
75	...
76	...
77	...
78	...
79	...
80	...
81	...
82	...
83	...
84	...
85	...
86	...
87	...
88	...
89	...
90	...
91	...
92	...
93	...
94	...
95	...
96	...
97	...
98	...
99	...
100	...

Relevant to claim No.

X DE 195 42 986 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG  
GMBH) 22 May 1997 (1997-05-22)  
abstract; claims 1,9  
column 8 -column 9; example 4A  
column 5 -column 7; examples 1A-1D

**1,4-8,  
15,16**

X WO 93 10121 A (CIBA GEIGY AG ;BIOTECHNOLOG  
FORSCHUNG GMBH (DE))  
27 May 1993 (1993-05-27)  
abstract; claims  
page 9 -page 10

4-8,  
15-17

-/-

**Y** Further documents are listed in the continuation of box C.

**Y** Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

**"E" earlier document but published on or after the international filing date**

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.

**"X"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**4 November 1999**

Date of mailing of the international search report

**03/12/1999**

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

**Authorized officer**

**Paisdor, B**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/03159

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 36, no. 19, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833 page 2099 -page 2100; table 1	4-8, 15, 16
X	BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 35, no. 23/24, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833 page 2803; examples 1,22,23	4-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564 page 1959, column 2 -page 1960, column 1; examples 2,16-18,23-26	5-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565 page 1973, column 1; examples 2,30-32	4-8
A	TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOIDS AND AROTINOIDS VIA PALLADIUM -CATALYZED CROSS-COUPLING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS, 1 March 1995 (1995-03-01), pages 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881 the whole document	2,9-14
	— — — — — -/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/03159

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 37, no. 5, 29 January 1996 (1996-01-29), page 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 abstract page 569; table 1	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 cited in the application page 11220; figure	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., vol. 15, 1981, pages 178-184, XP002121567 WASHINGTON US cited in the application the whole document	2,9-14
P,A	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 cited in the application page 86, column 1; figure 2	3,4,12
P,X	page 86 -page 87; figure 4; examples 3A-3K,1; table 1 page 84, column 2; figure 1	5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19542986 A	22-05-1997	WO 9719086 A EP 0873341 A EP 0903348 A	29-05-1997 28-10-1998 24-03-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-1993 15-06-1993





## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 99/03159

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 36, Nr. 19, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833 Seite 2099 -Seite 2100; Tabelle 1</p>	4-8, 15, 16
X	<p>BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 35, Nr. 23/24, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833 Seite 2803; Beispiele 1,22,23</p>	4-8
X	<p>NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564 Seite 1959, Spalte 2 -Seite 1960, Spalte 1; Beispiele 2,16-18,23-26</p>	5-8
X	<p>NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565 Seite 1973, Spalte 1; Beispiele 2,30-32</p>	4-8
A	<p>TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOIDS AND AROTINOIDS VIA PALLADIUM -CATALYZED CROSS-COUPPLING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS, 1. März 1995 (1995-03-01), Seiten 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881 das ganze Dokument</p>	2,9-14

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 5, 29. Januar 1996 (1996-01-29), Seite 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 Zusammenfassung Seite 569; Tabelle 1	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 in der Anmeldung erwähnt Seite 11220; Abbildung	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., Bd. 15, 1981, Seiten 178-184, XP002121567 WASHINGTON US in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	2,9-14
P,A	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 in der Anmeldung erwähnt Seite 86, Spalte 1; Abbildung 2	3,4,12
P,X	Seite 86 -Seite 87; Abbildung 4; Beispiele 3A-3K,1; Tabelle 1 Seite 84, Spalte 2; Abbildung 1	5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19542986 A	22-05-1997	WO 9719086 A	29-05-1997
		EP 0873341 A	28-10-1998
		EP 0903348 A	24-03-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A	27-05-1993
		AU 2943792 A	15-06-1993

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**